Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Алкогольная болезнь печени»

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения

Вербицкая Е.А.

2021 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Эпидемиология
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Алкогольная болезнь печени (АБП) — клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем — от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 в клинической практике используют следующие коды:

К70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз]

К70.1 Алкогольный гепатит

К70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

К70.3 Алкогольный цирроз печени

К70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

К70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

При употреблении спиртных напитков в гепатотоксичных дозах далеко зашедшие стадии АБП (выраженный фиброз и ЦП) формируются лишь у 10–20% пациентов, что отражает влияние ряда факторов (генетические, стиль приема алкоголя и т. д.) на прогрессирование поражения печени.

Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (10 об%), 800–1600 мл пива (5 об%); для женщин доза в 2 раза меньше — более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: об% × 0,8 = количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка.

Среди факторов, определяющих характер повреждения печени, наиболее значимы следующие: количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, пол, этническая принадлежность. Быстрое прогрессирование АБП наблюдается у лиц с ожирением, синдромом перегрузки железом, инфицированных вирусами гепатитов С и В. Риск развития цирроза печени возрастает при употреблении алкоголя в опасных дозах в течение 10 лет и более.

Женский пол — независимый фактор риска развития АБП. В нескольких исследованиях показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различна. Данный факт можно объяснить разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы (у женщин она ниже, вследствие чего наблюдается более активный метаболизм этанола в печени), различиями в

содержании жира и колебаниями степени абсорбции алкоголя в разные фазы менструального цикла.

Алкоголь характеризуется высокой калорийностью, вследствие чего у принимающих его лиц уменьшается аппетит; кроме того, этанол снижает кишечную абсорбцию и депонирует питательные вещества, что также способствует прогрессированию АБП. Ожирение и избыток массы тела повышают риск развития АБП.

Важную роль в развитии АБП играет генетический полиморфизм ферментов, особенно *алкогольдегидрогеназы (АДГ)*, *ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ)* и цитохрома Р450, а также генов АДГ, АлДГ и МЭОС.

При употреблении одинаковых доз алкоголя его токсический эффект у азиатов и африканцев будет более выраженным, чем у европейцев.

Клинические и лабораторные признаки алкогольной болезни печени

У большинства пациентов с АБП отсутствуют симптомы заболевания печени, а диагноз устанавливают при проведении скринингового обследования. У части пациентов обнаруживают признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околоушных слюнных

желез, недостаточность питания, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия.

По результатам анализов крови можно выявить: макроцитоз (увеличение среднего объема эритроцитов), повышение уровня ГГТП, преимущественное повышение активности АСТ. Следует отметить, что чувствительность АСТ для АБП составляет 50%, специфичность — приблизительно 80%. Значение АСТ редко превышает 300 ед/л. Полезно использовать значение коэффициента Де Ритиса (АСТ/АЛАТ) >1, однако чувствительность и специфичность этого показателя не уточнялись.

При тяжелом поражении печени, включая стадию цирроза, обнаруживают признаки нарушения ее функции: снижение концентрации сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют два показателя: углеводно-дефицитный (десиализированный) трансферрин и ГГТП. При систематическом употреблении алкоголя УДТ составляет более 5% от общего количества молекул трансферрина сыворотки крови. Чувствительность и специфичность маркера в отношении выявления лиц,

злоупотребляющих алкоголем, выше, чем всех других тестов. После прекращения приема алкоголя улучшает-

ся способность печени синтезировать нормальный

трансферрин, поэтому через 2–3 нед этот показатель нормализуется.

Активность сывороточной ГГТП повышена примерно у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Активность фермента в крови нормализуется

в течение 4–5 нед после прекращения приема алкоголя.

В то же время ГГТП, как и ЩФ, служит классическим маркером холестаза.

Дополнительную клиническую информацию дает оценка коэффициентов ГГТП/ЩФ и ГГТП/(ЩФ × АЛТ), так как синтез ЩФ и АЛТ не стимулируется этанолом.

Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики заболеваний печени включают *ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию*

(МРТ) и *компьютерную томографию (КТ)*. При АБП с помощью этих методов можно

определить стеатоз, исключить другие причины повреждения гепатобилиарной зоны,

выявить признаки выраженного фиброза/ЦП и их осложнений. Необходимо понимать, что

ни один из методов визуальной диагностики не позволяет установить этиологическую причину поражения печени.

Стеатоз печени можно обнаружить при УЗИ, МРТ и КТ. Из этих методов наименьшими

чувствительностью и специфичностью характеризуется УЗИ, особенно если стеатоз

составляет приблизительно 20–30%. МРТ и *магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)*

— более надежные инструменты для определения количества стеатоза, но методы

стандартизации этих исследований еще в разработке, более того, стоимость их высока, а

доступность — ограничена. В клинической практике при обследовании лиц,

злоупотребляющих алкоголем, для скрининга стеатоза и более тяжелых форм поражения

печени с развитием портальной гипертензии, выявления очаговых образований можно

использовать УЗИ.

Морфологические признаки алкогольной болезни печени

Морфологический спектр проявлений АБП состоит из четырех групп изменений:

- 1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный;
- 2) повреждение гепатоцитов, часто описываемое как баллонная дистрофия;
- 3) воспалительный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации;
- 4) фиброз различной степени, вплоть до выраженного, с нарушением долькового строения печеночной ткани и формированием стадии ЦП.

У одного пациента возможно сочетание различных видов морфологических изменений либо присутствие какого-либо одного из них, например стеатоза.

Наиболее часто и рано выявляемый гистологический признак АБП — микровезикулярный стеатоз, который традиционно считали доброкачественным и обратимым состоянием в случае абстиненции. Получены данные об ассоциации стеатоза с риском быстрой прогрессии в фиброз, развитии ЦП в течение 10,5 лет у 10% больных.

При алкогольном гепатите (стеатогепатите) наблюдается сочетание стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления, которое представлено полиморфно-клеточным нейтрофильным инфильтратом. Наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий нехарактерно для АБП, тем не менее встречается достаточно часто и ассоциируется с активным употреблением алкоголя.

Развитие фиброза лежит в основе формирования ЦП при АБП, что наблюдается у 40% больных алкогольным гепатитом. ЦП, как правило, бывает микронодулярным, иногда — макро-, микронодулярным.

Клиническое течение алкогольной болезни печени

Стеатоз (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз; код в МКБ-10 K.70.0) — начальная стадия АБП, обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов.

Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки. В большинстве случаев стеатоз протекает без клинических проявлений. Пациенты могут отмечать снижение аппетита, ощущение дискомфорта после еды, тупую боль в правом подреберье. Функция печени, как правило, не нарушена. В биохимических тестах крови могут наблюдаться повышение уровня ГГТП, незначительное повышение активности АсАТ, коэффициент Де Ритиса >1 . При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем. При УЗИ обнаруживают характерную гиперэхогенную структуру печени. Печень при стеатозе плохо поглощает рентгеновское излучение что проявляется в снижении ее рентгенологической плотности при КТ до 30 единиц Хаунсфилда и ниже.

Как было отмечено выше, МРТ и МРС — методы, которые позволяют количественно определить стеатоз, но они дороги и окончательно не валидизированы, поэтому не рекомендуют их рутинное использование в клинической практике.

При соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед накопленные триглицериды метаболизируются и стеатоз, как правило, разрешается. Однако в 5–15% случаев, несмотря на абстиненцию, наблюдается прогрессирование фиброза

с последующей трансформацией в цирроз. При продолжении приема алкоголя в гепатотоксичных дозах риск прогрессирования АБП существенно возрастает.

Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит; коды в МКБ-10 K70.1; K70.4; K70.9) — прогрессирующее воспалительно-дистрофическое

поражение печени, которое может развиваться на любой стадии АБП, чаще — на фоне стеатоза, иногда — на фоне уже сформировавшегося ЦП, при длительном систематическом употреблении «опасных» доз этанола. Соответственно иногда используют термин «алкогольный стеатогепатит». Частота выявления алкогольного гепатита у госпитализированных пациентов с АБП составляет от 10 до 35%. Среди больных алкогольным ЦП на долю пациентов с алкогольным гепатитом приходится около 20%.

Клиническая картина определяется признаками печеночной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышение температуры тела, желтушное окрашивание кожи и склер, боль в области правого подреберья вследствие растяжения глиссоновой капсулы из-за воспалительного отека и инфильтрации печени, что приводит к увеличению ее размеров, иногда наблюдаются отеки и увеличение объема живота.

Анамнестические данные часто свидетельствуют о длительном злоупотреблении спиртными напитками и алкогольном эксцессе, после которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками печеночной недостаточности и системного воспалительного ответа.

При осмотре нередко обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем: «*facies alcoholica*», яркие телеангиэктазии, гинекомастию, контрактуру Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез, атрофию мышц плечевого пояса. У пациентов с алкогольным гепатитом

могут отмечаться признаки печеночной энцефалопатии разной степени выраженности и геморрагического синдрома (синяки, кровоточивость слизистых оболочек, желудочно-кишечные кровотечения) в рамках клинических проявлений печеночной недостаточности.

При осмотре живота можно обнаружить расширение вен передней брюшной стенки, отеки, асцит, увеличенную, иногда болезненную при пальпации печень. При массивном воспалительном отеке печени возможно развитие обратимой портальной гипертензии с асцитом и спленомегалией. Иногда формируется внутрипеченочный холестаз с повышением активности ЩФ.

В лабораторных показателях можно обнаружить признаки системного воспалительного ответа: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, увеличение СОЭ; диспротеинемию, повышение уровня фибриногена и ферритина; воспалительную

реакцию со стороны паренхимы печени: повышение активности АсАТ, АлАТ, билирубина (обычно за счет

его обеих фракций), коэффициент Де Ритиса ≥ 1 ; признаки печеночной недостаточности: снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и *международного нормализованного отношения* (МНО).

Алкогольный гепатит в ряде случаев сопровождается высокой летальностью (до 50% в течение первых 28 дней болезни). В этих ситуациях его называют «алкогольным гепатитом тяжелого течения», для диагностики которого существуют специальные прогностические индексы, по результатам изучения которых пациентам назначают специфическую терапию преимущественно кортикостероидами.

Алкогольный ЦП — финальная стадия АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его употребления.

Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, аутоиммунные болезни печени, недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина. Для исключения указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев — выполнение биопсии печени.

Лечение алкогольной болезни печени

Общие меры

Абстиненция — первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциномы и рака других локализаций (колоректального, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и т. д.). При полном отказе от приема алкоголя возможны нормализация гистологической картины ткани печени, снижение давления в воротной вене, прекращение прогрессирования цирроза, предотвращение осложнений и улучшение жизненного прогноза пациента. При невозможности полного отказа от приема алкоголя уменьшение его дозы также несет в себе положительный потенциал.

Врач любого профиля должен уделить внимание алкогольному анамнезу пациента.

Нутритивная поддержка. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная

белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью течения заболевания и жизненным прогнозом. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание. Больным рекомендуют калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут) с высоким содержанием белка (1,0–1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Необходимо помнить, что при наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут, в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Тиамин (витамин В1). Недостаток тиамина (поступает в организм с пищей) вследствие хронического употребления алкоголя служит одним из факторов повреждения головного мозга. Тиамин — кофактор, участвующий в метаболизме углеводов, его дефицит влияет на многочисленные клеточные функции, в частности снижается утилизация глюкозы нейронами и повреждаются митохондрии. Хроническое употребление алкоголя приводит к неадекватному потреблению тиамина с продуктами питания, уменьшению его абсорбции из желудочно-кишечного тракта, уменьшению

использования тиамина клетками. Клинически при хронической алкогольной интоксикации дефицит тиамина реализуется в синдром Вернике–Корсакова, который включает два компонента: острую алкогольную энцефалопатию Вернике (проявляется тошнотой, рвотой, нистагмом, амнезией, спутанностью сознания, мышечными нарушениями и т. д.) и хроническую алкогольную энцефалопатию — корсаковский психоз (амнезия, конфабуляции, галлюцинации и т. д.). Признаки корсаковского психоза появляются, когда угасают симптомы энцефалопатии Вернике. Если быстро и эффективно лечить энцефалопатию Вернике, последующая стадия может не развиваться.

Неотложная терапия энцефалопатии Вернике: тиамин в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно в течение 2–3 дней, далее — по 250 мг/сут внутривенно капельно столь длительно, сколь это необходимо в зависимости от динамики симптомов в каждом конкретном случае, затем — 50–100 мг тиамина внутрь столь длительно, сколь это необходимо.

Профилактика энцефалопатии Вернике и лечение дефицита тиамина: стандартная доза тиамина — 100 мг/сут внутривенно в течение 3–7 дней, далее — внутрь по 50–100 мг тиамина столь длительно, сколь это необходимо.

Продолжительность инфузии тиамина 30 мин.

Дополнительная терапия: коррекция электролитных нарушений: введение калия, магния, пиридоксина, цианокобаламина, никотиновой, аскорбиновой и фолиевой кислот. Возможно назначение поливитаминовых смесей внутрь.

Медикаментозная терапия

Специфическая терапия алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 GASH ≥ 8)

Терапия первой линии для пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8) — *преднизолон*, который назначают для приема внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценка эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью индекса Лилль (Lille model). Если индекс Лилль $< 0,45$, то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 2 нед. При индексе Лилль $\geq 0,45$ лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности.

До начала лечения преднизолоном пациенты должны быть скринированы на наличие инфекции и желудочно-кишечных кровотечений. В случае выявления указанных осложнений целесообразно их купировать до назначения терапии преднизолоном.

Пентоксифиллин — препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Его назначают в дозе 400 мг 3 раза

в сутки внутрь пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном.

В тех случаях, когда пациенты не отвечают на терапию преднизолоном, комбинировать его с пентоксифиллином нерационально.

N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС. Частота развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, была ниже, однако 6-месячная выживаемость в обеих группах была одинаковой.

Трансплантация печени — единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном. Операцию необходимо выполнять незамедлительно, и существующее правило для больных с АБП «абстиненция в течение не менее 6 мес до трансплантации» в этой ситуации неприемлема. Результаты трансплантации печени считаются хорошими, а возврат к употреблению алкоголя у таких пациентов наблюдается редко.

Лечебная тактика при алкогольном гепатите средней тяжести (индекс Мэддрей < 32)

Пациенты с алкогольным гепатитом средней тяжести (нетяжелого течения, т. е. индекс Мэддрей <32) не нуждаются в лечении ГКС.

Им необходимы воздержание от приема алкоголя и полноценное питание. Из медикаментозных препаратов можно использовать следующие.

Адеметионин снижает уровень общего билирубина и АСТ, и его рекомендуют к применению в связи с хорошим профилем безопасности.

Дополнительное благоприятное действие адеметионина связано с его антидепрессивным эффектом. Стандартная схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед; возможно его внутримышечное введение. Затем больного переводят на прием препарата внутрь по 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед и более.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27(6). С. 20-40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27- 6-20-40
2. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // Архив внутренней медицины. 2012. №6 (8). С. 50-54.
3. Тарасова Л.В. Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // Ремедиум Приволжье. 2016. №9. С. 15-20.